Über die Verwendung
des
Extractum filicis maris
als Heilmittel.

Inaugural-Dissertation
verfasst und der
Hohen medizinischen Fakultät
der
kgl. bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt von

Max Marx
aus Biebrich a/Rh.

Würzburg.
C. J. Becker's Universitäts-Buchdruckerei.
1903.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr *Prof. Dr. Kunkel.*

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Schon Theophrastus auf Lesbos, Dioscorides und Plinius sollen die vermifuge Wirkung des Extract. fil. mar. gekannt haben. Auch jetzt noch gilt dieses, durch Ausziehen des frisch gegrabenen Wurzelstocks von Aspidium filix mas mit Aether gewonnene, Medikament als sicherstes und brauchbarstes Mittel zur Vertreibung gewisser Eingeweidewürmer, besonders von Bandwürmern und Ankylostoma duodenale.

Obgleich nun in der Pharmakopoe für dieses Präparat keine Maximaldosis angegeben ist, ja dasselbe in den Apotheken sogar im Hand-Verkauf abgegeben wird, so steht seiner Verwendung, besonders derjenigen der von manchen Autoren für notwendig erachteten grossen Gaben, ein schweres Bedenken entgegen, nämlich die hohe Giftigkeit des Präparates.

Diese Tatsache, dass beim Gebrauch von Extract. fil. mar. sowohl beim Menschen, als auch Tier, unter Umständen Vergiftungserscheinungen beobachtet werden, die nicht allein von der Höhe der angewandten Gabe abhängen, ist erst seit verhältnismässig kurzer Zeit bekannt. Daraus, dass früher bei Ankylostoma

immer, bei Taenien häufig enorm hohe Dosen angewandt wurden, können wir schliessen, dass man damals nur die anthelminthische Wirkung des Extract. fil. mar. kannte, und es sonst als ein für den Wirt völlig unschädliches Mittel hielt. Erst im Jahre 1812 finden wir in der Litteratur den ersten Fall von Filixvergiftung verzeichnet. Es berichtet dort *Reinlein*, dass er bei einem Patienten nach medizinellem Gebrauch des Extracts hochgradige Erschöpfung und Collaps-Erscheinungen beobachtet habe, schreibt dieselben jedoch der vorbereitenden Kur zu, ohne über diese etwas näheres zu erwähnen. Von da bis zum Jahre 1881 finden sich keine weiteren Angaben, dann jedoch mehren sich die Veröffentlichungen von Jahr zu Jahr, es wird sogar von verhältnismässig häufigen tötlich verlaufenen Vergiftungen berichtet. Im Folgenden sollen einige der in der Litteratur sich findenden Filixvergiftungen kurz beschrieben und ferner auf verschiedene wissenschaftliche Arbeiten aufmerksam gemacht werden, in denen weitere derartige Fälle behandelt sind.

Als 1. Fall führe ich einen sehr ernsten im Lancet 1882 II, pag. 630 veröffentlichten an:

Ein 30jähriger Mann bekam durch ein Versehen in zwei Portionen 45 gr Extract. fil. mar., indem ihm statt anderthalb Drachmen anderthalb Unzen aufgeschrieben worden waren. Bald nach der Einnahme der ersten Portion stellte sich starkes Unwohlsein ein und nach der, einige Stunden später genommenen 2. Portion traten Erbrechen und Durchfälle auf. Nach etwa 12 Stunden kamen zu diesen Erscheinungen

Krämpfe in Händen und Füssen, profuser Schweiss und geistige Benommenheit; dann entwickelte sich Coma und ca. 20 Stunden nach Darreichung des Mittels erfolgte der Exitus letalis.

Einen 2. sehr interessanten Fall beschreibt *M. Freyer*[1]:

Ein $2\,^3/_4$ J. altes Kind erhält 8 Kapseln zu je 1 gr. Extrakt und 1 gr Rizinusöl und 2 Kapseln mit reinem Rizinusöl in ca. 5 Stunden. Es wurde alsbald somnolent und verfiel in kurzen Schlaf. Aus diesem erwacht, ist es geistig benommen, verwirrt, wie gelähmt; es konnte sich nicht mehr vom Bette erheben, griff unruhig mit den Händen umher, zog die Füsse an den Leib heran und verdrehte die Augen. Sodann trat sich immer mehr verstärkendes Aufstossen resp. Schluchzen ein; das Kind erhielt abends ein homöopath. Medikament, der Zustand verschlimmerte sich jedoch zusehends, es kamen noch krampfartige Erscheinungen hinzu und am nächsten Morgen machte der Tod dem schrecklichen Zustand ein Ende.

Eine weitere tötlich verlaufene Vergiftung veröffentlicht *Hofmann*[2]:

Ein $5\,^1/_2$ jähr. Mädchen erhielt 7,5 gr Extract. fil. mar. in 3 Portionen; nach 2 Stunden wurde dem Kinde übel, nach 3 Stunden stellte sich Sopor ein; es traten dann in Zwischenräumen von 10—15 Min. kurzdauernde Zuckungen auf und plötzlich bekam das Kind einen 10 Minuten anhaltenden Trismus; 6 Stunden nach Einnahme des Mittels erfolgte dann der Tod.

---

[1]) Therapeutische Monatshefte 1889, S. 90.

[2]) Wiener klinische Wochenschrift 1890, No. 26, S. 493.

Eine zwar sehr ernste aber sich doch wieder bessernde Vergiftung beobachtete *Schlier*[1]):

Eine 22 jährige Frau bekam am 4. März 7,5 gr frisch bereitetes Filixextrakt und ebensoviel Farrnwurzelpulver und eine Stunde später 1 Esslöffel Rizinusöl. 9 Stunden später Klagen über Uebelbefinden, Kopf- und Leibschmerzen und Durchfälle. 5. März: Sensorium benommen, ikterische Färbung des Gesichts. 6. März: Vollständiger Collaps: Herzaktion sehr frequent, kaum hörbar, Puls nicht fühlbar, Respiration verlangsamt und oberflächlich. „Patientin macht den Eindruck einer Sterbenden, bleibt auf alle Reize reaktionslos.“ Nach Aether- und Kampfer-Injektionen Besserung. 7. März: Sensorium benommen, vollständige Amaurose. Vom 8. März an langsame Besserung.

Einen ähnlichen Fall finden wir von *Bayer*[2]) veröffentlicht:

Eine 26 jährige Frau bekam 17 gr Filixextrakt und ebensoviel Granatwurzelextrakt. Neben heftigem Erbrechen und Durchfällen stellten sich nach einigen Stunden grosse Schwäche und Ohnmachtsanfälle ein; die Kranke verfiel in einen soporösen Zustand, der 30 Stunden andauerte. Nach dem Erwachen bestand linkerseits vollständige Amaurose mit erweiterter, unbeweglicher Pupille. Ophthalmologischer Befund negativ. Bald Erholung, nach 14 Tagen völliges Wohlbefinden.

---

[1]) Münchner med. Wochenschrift 1890, No. 32.
[2]) Prager med. Wochenschrift 1888, No. 41.

Von einem Selbstversuch eines Arztes, der bedeutend leichter verlief, berichtet *M. Freyer*[1]*:*

Eine Stunde nach Einnehmen von 4 gr Extr. fil. mar.: Aufstossen, kalter Schweiss auf der Stirn, Zittern am ganzen Körper, Erbrechen, Durchfall und schliesslich Ohnmacht. Am nächsten Morgen erwacht Patient wieder völlig gesund.

Weitere Fälle von Filixvergiftungen und Besprechungen der Filix-Wirkungen finden wir veröffentlicht von:

Eich (Deutsche med. Wochenschrift 1891, No. 32, pag. 966).

Prevost und Binet (Revue medic. de la Suisse romande 1892, No. 5).

Katayama und *Okamoto* (Vierteljahrsschrift f. ger. Med., 3. Folge, 8. Bd., Suppl. 1894, pag. 148),

Paltauf und *Palma* (Prag. med. Wochenschr. 1892, pag. 44, 57 und 118).

Poulsson (Archiv f. exper. Patholog. u. Pharmakologie, Bd. 29, pag. 1).

Boehm (Sonderabdruck zu Liebigs Annalen der Chemie, Bd. 318).

Straub (Archiv f. exper. Patholog. u. Pharmakolog., Sonderabdruck z. Bd. XLVIII).

Sidler-Huguenin[2] hat aus der gesamten Litteratur 78 Vergiftungsfälle zusammengestellt, von denen 12 tötlich verliefen.

Wie wir aus diesen angeführten Fällen sehen, werden die Vergiftungserscheinungen verschieden an-

---

[1] S. Fussnote 1 Seite 7.

[2] Korrespondenzblatt [1]) Schweizer Aerzte 1898, No. 17.

gegeben. In den ganz akuten Fällen — einmalige Darreichung sehr grosser Gaben — stehen schwere Reizungserscheinungen von Seiten des Magen-Darmkanals — Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfall — im Vordergrunde. Es kommen dann Zeichen des Kollapses und Lähmungnn hinzu, sodass das Krankheitsbild ein sehr ernstes wird, und wie aus obigen Fällen ersichtlich, in einigen Stunden der Tod eintreten kann. In andern, ebenfalls akuten Fällen, treten die Magen-Darmerscheinungen zurück und bilden die Lähmungen das hervorragendste Symptom der Vergiftung.

Bei länger fortgesetzter Verabreichung kleiner Gaben, auch als Nachkrankheit nach einmaligen grossen Dosen, sind in zahlreichen Fällen schwere Sehstörungen, ja oft völlige Erblindung beobachtet worden. Mit dem Studium dieser Augenerkrankungen haben sich besonders *Katayama* und *Okamoto* beschäftigt, und finden wir bei diesen Autoren an oben angegebener Stelle eine Zusammenstellung von 43 Vergiftungsfällen mit besonderer Berücksichtigung der event. Augenerkrankungen:

Von den 43 Fällen waren bei:

7 Fällen Symptome von Seiten des Verdauungstraktus, des Nervensystems und der Augen,

3 „ Symptome von Seiten des Verdauungstraktus, des Nervensystems ohne Augenerkrankung,

5 „ Symptome nur von Seiten des Verdauungstraktus,

6 „ Symptome von Seiten des Nervensystems, der Augen ohne Verdauungsstörungen,

7 Fällen Symptome nur von Seiten des Nervensystems,
10 „ Symptome nur von Seiten der Augen,
1 Falle Albuminurie,
1 „ Albuminurie und starkes Uratsediment.

Wenden wir uns nun nach diesen Ausführungen über die Giftwirkungen des Extract. fil. zur praktischen Verwendung desselben als Anthelminthikum, so drängt sich die wichtige Frage auf: wie kommt es, dass in einzelnen Fällen durch die gewöhnlich gebrauchte Gabe Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden, während dieselben Dosen und sogar noch grössere unter anderen Umständen ohne jeden Nachteil genommen werden? Diese Frage ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit beantwortet; jedenfalls wirken dabei mehrere Momente zusammen. Als einer von den Punkten, die die toxische Wirkung des Extrakts erhöhen sollen, wird von manchen Autoren, wie *Poulsson Sidler-Huguenin* und anderen, die gleichzeitige Darreichung von Extr. fil. mar. und Oleum Ricini angesehen. Begründet wird diese Ansicht von *Sidler-Huguenin* durch den Nachweis, dass von den oben angeführten 78 Vergiftungsfällen in 57 $^0/_0$ vor- oder nachher Rizinusöl gegeben worden war. *Poulsson* fällte dieses Urteil auf Grund seiner Versuche an Kaninchen, bei welchen nach der Aufnahme von Filixextrakt, in welchem der wirksame Bestandteil — die Filixsäure — in fetten Oelen gelöst ist, die Vergiftungserscheinungen viel schneller eintraten als nach reiner Filixsäure. Beide Autoren führen zum Beweis noch den oben näher beschriebenen von *Freyer* veröffentlichten Fall an, wonach ein Kind nach dem Einnehmen

von Filixextrakt und Rizinusöl zusammen tötlich erkrankte, während es 3 Monate vorher die doppelte Dosis ohne Rizinusöl ohne irgend welchen Schaden genommen hatte.

Die diesbezügliche Wirkung des Rizinusöles soll nun nach den genannten Forschern sich dadurch erklären, dass es die Filixsäure, den wirksamen Bestandteil des Extrakts in Lösung bringt, hierdurch dessen Resorption begünstigt und so der Allgemeinintoxikation Vorschub leistet. Zur Klärung des Zusammenhanges zwischen den Filixvergiftungen und dem gleichzeitig gegebenen Rizinusöl, sollen die folgenden Zeilen dienen.

Wenn durch gleichzeitiges Nehmen von Rizinusöl und Filixextrakt, oder was dasselbe ist, wenn durch die Lösung der Filixsäure in dem Rizinusöl die Resorption derselben begünstigt werden soll, so muss man die allgemeine Voraussetzung machen, das irgend eine in einem Fett gelöste Substanz mit dem Fett zusammen zur Resorption gelange. Zur Beantwortung dieser allgemeinen Frage: Gelangen Stoffe, die in einem fetten Oel gelöst sind, mit dem Oel gleichzeitig zur Resorption, d. h. wird die ölige Lösung als solche aufgesaugt, ist die erste Versuchsreihe unternommen.

Es wurden hiezu von gut erkennbaren in Fett leicht löslichen Farbstoffen Lösungen in Butter hergestellt, und diese stark gefärbte Butter verschiedenen Tieren zu fressen gegeben. Einige Stunden später wurden die Tiere getötet und die Lymphgefässe auf den Gehalt an dem betr. Farbstoff untersucht.

Von Farbstoffen wurden verwendet:

1. Das gelbe Extract. Orleanae aethereum; dasselbe ist sehr gut in Fett, auch in Aether, dagegen

fast gar nicht in Wasser löslich. Eine charakteristische, es von andern ähnlichen Farbstoffen gut unterscheidende Reaktion, ist die Blaufärbung auf Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure.

2. Die Anilinfarbe „Violett". Die Löslichkeitsverhältnisse derselben sind die gleichen wie die des vorhergehenden Farbstoffes.

3. Der grüne, sich gerade so verhaltende Farbstoff „Chlorophyll-Schütz".

I. Versuch.

Abends 7 Uhr wurde ein Hund mit 50 gr Butter, die 5 gr Orleansextrakt gelöst enthielt, gefüttert. Am nächsten Morgen 9 Uhr, also 14 Stunden später, wurde das Tier getötet. Nach Eröffnung der Bauch- und Brusthöhle wurden die Lymphgefässe in der Nähe des Darmes und der ductus thoracicus freipräpariert; es zeigte sich, dass zwischen der Fütterung und der Sektion zu viel Zeit verstrichen war: das Fett war schon fast völlig aus den Lymphgefässen wieder verschwunden. Dieselben sahen nicht weiss und undurchsichtig wie gewöhnlich auf der Höhe der Fettresorption, sondern gelblich und durchscheinend aus. Diese Gelbfärbung brachte uns auf den Gedanken, es könnte etwas von dem Orleansextrakt resorbiert worden sein. Deshalb wurde in den ductus thoracicus eine Kanüle eingebunden und daraus ca. 3—4 Tropfen einer gelbgefärbten, nur einzelne Fetttröpfchen enthaltenden Lymphe gewonnen; die damit angestellte charakteristische Schwefelsäureprobe fiel völlig negativ aus. Wir mussten deshalb annehmen, dass die abnorme Färbung von einem zufälligen Anfall von leichtem Ikterus herrührte. Aus

diesem Versuch war also schon mit ziemlicher Sicherheit zu sehen, dass kein Farbstoff mit dem Fett resorbiert wird. Um nun aber die Lymphgefässe mit Fett gefüllt zu sehen und die event. wieder nötig werdende Unterscheidung von Orleansextrakt und Gallenfarbstoff zu vermeiden, wurde ein zweiter Versuch mit einem andern Farbstoff und sonstigen Aenderungen angestellt.

II. Versuch.

Die Fütterung eines zweiten Hundes fand diesmal erst abends 10 Uhr statt, und an Stelle des Orleansextrakts wurde die leicht nachweisbare Anilinfarbe „violett“ verwendet. Die am anderen Morgen um 8 Uhr, also 10 Stunden nach dem Fressen vorgenommene Untersuchung der Lymphgefässe zeigte, dass die Fettresorption erst begonnen hatte. Nur die Lymphgefässe in nächster Nähe des Darmes waren mit Fettlymphe gefüllt, während die entfernteren und der ductus thoracicus ganz klar und durchsichtig aussahen. Aber auch die Darmlymphe enthielt nicht die geringste Spur des violetten Farbstoffs. Krankt auch dieser Versuch noch an dem zeitlichen Fehler, so geht doch mit Gewissheit daraus hervor, dass in Fett gelöster Farbstoff nicht mitresorbiert wird, sondern im Darm zurückbleibt. Dasselbe, jedoch noch einwandsfreiere Resultat haben die beiden letzten diesbezüglichen Versuche.

III. Versuch.

Der I. Versuch, bei dem wir 14 Stunden bis zur Tötung gewartet, machte klar, dass wir zu spät, der II., bei dem wir schon nach 10 Stunden sezierten, dass wir zu früh gekommen waren. Es wurde deshalb

eine mit 50 gr Butter, die 5 gr „Chlorophyll“ gelöst enthielt, gefütterte Katze nach 12 Stunden getötet. Diesmal war der richtige Moment getroffen: Die Lymphgefässe waren ohne Ausnahme mit Fettlymphe angefüllt, sahen alle milchig-weiss aus ohne die geringste Spur einer grünen Färbung.

IV. Versuch.

Dieser Versuch ist die getreue Kopie des vorhergehenden“ nur dass statt „Chlorophyll“ die Anilinfarbe „violett“ angewendet wurde. Das Bild nach Eröffnung der Bauchhöhle war dasselbe: in allen Lymphgefässen Fettlymphe ohne jegliche Violettfärbung.

Fassen wir nun das Resultat dieser 4 Versuche zusammen, so ergibt sich mit Bestimmtheit, dass die ihnen zu Grunde gelegte Frage verneinend zu beantworten ist. Damit stimmt auch das Ergebnis von Versuchen überein, die Professor *Kunkel* schon früher über diesen Punkt angestellt hat: Mit Alkanna gefärbtes Fett in den Darm gebracht, tritt nur als reines, ungefärbtes Fett in den Chylusgefässen auf. Es fragt sich nun, dürfen wir dieses für Farbstoffe gewonnene Resultat auch für andere Substanzen, wie z. B. die hier in Betracht kommende Filixsäure mit ebensolcher Bestimmtheit annehmen? Wir müssen hier jedenfalls so antworten, dass das Gelöstsein der Filixsäure in Oel nicht allein der springende Punkt sein kann, sondern dass noch andere uns bis jetzt unbekannte Momente hinzukommen müssen, damit das Rizinusöl den erwähnten schädlichen Einfluss haben kann; denn sonst wären die zahlreich beobachteten Fälle nicht zu verstehen, bei denen zuerst Filixextrakt und einige

Zeit später Rizinusöl gegeben wurde, ohne die geringste Schadenwirkung zu verursachen.

Ein unter gewissen Umständen den schädlichen Einfluss des Rizinusöls erklärender Punkt scheint in der Darreichung der im Handel vorrätigen Mischungen von Extract. fil. mar. und Ol. Ricini zu liegen. Die Vergiftungserscheinungen scheinen bei deren Verwendung viel schneller einzutreten, als nach dem Einnehmen der einzelnen Bestandteile hintereinander. Einen derartigen mir von Professor *Kunkel* gütigst zur Verfügung gestellten Fall will ich hier ausführlich beschreiben:

Ein Mann, dessen übriger Gesundheitszustand ausser geringer Atemnot beim Treppensteigen nichts zu wünschen übrig liess, beherbergte schon seit langer Zeit einen Bandwurm. Es wurde ihm deshalb schon ein Jahr vor dem zu beschreibenden Unglücksfalle von seinem Hausarzt 10 gr Extract. fil. mar. verschrieben und die üblichen Verhaltungsmassregeln gegeben. Das Mittel wurde ohne alle schädlichen Folgen genommen, hatte jedoch auch auf den Bandwurm nur teilweisen Erfolg: der Kopf war nicht mit abgegangen; denn ca. 1 Jahr später klagte Patient wieder über heftige Schmerzen im Leib, über Heisshunger und sonstige Symptome der Helminthiasis. Er nahm deshalb ein von einem Schweizer Apotheker als Spezifikum gegen Bandwürmer angepriesenes Medikament. Dasselbe bestand laut aufgedrucktem Rezept aus:

Extract.	Embel. Rib. fluid.	2,2
„	Granat. fluid.	0,66
„	Absinth fluid.	0,75
„	Fil. mar. aether.	16,9

Ol. Ricin. 23,3
Siliquae Vanill. 0,1

Dieses Bandwurmmittel — insgesamt 44 gr — wurde vormittags 7³/₄ Uhr genommen — um 12 Uhr war schon der exitus letalis eingetreten. Ueber den Verlauf ist folgendes zu sagen: Gegen 8¹/₂ erfolgte Stuhlgang; gleichzeitig begann heftiges Unwohlsein, das sich mehr und mehr steigerte, bis endlich Erbrechen auftrat. Das Wesentlichste waren Schmerzen im Unterleib und über die Brust, dabei wohl die Zeichen schwerer Herzinsufficienz. Als der Arzt, ohne dessen Wissen das Bandwurmmittel genommen worden war, um ¹/₂ 10 Uhr kam, fand er den Patienten schon in hoffnungslosem Zustande. Schon vom Vorplatz aus war das Schmerzensgeschrei des Patienten zu hören. Bei der Untersuchung fand der Arzt Collapserscheinungen: schwacher, fadenförmiger, kaum fühlbarer Puls, Zittern, Atemnot und sehr stark ausgeprägte Cyanose. Das Bewusstsein war erhalten. Kurz vor 12 Uhr stellten sich Streckkrämpfe ein, die dem schrecklichen, schmerzhaften Zustande ein Ende machten.

Wir müssen hiernach wohl als sicher annehmen, dass der Patient infolge des Genusses des Präparates gestorben ist. Die Dosis des Extract. fil. mar. — 16 gr — war allerdings eine ziemlich hohe; jedoch sind schon oft noch grössere Gaben ohne jede Schadenwirkung genommen worden. Man muss deshalb hier auf den Gedanken kommen, zumal Patient ein Jahr vorher 10 gr Extrakt ohne Rizinusöl ganz unbeschadet seiner Gesundheit genommen hatte, dass durch die Mischung von Filixextrakt und Rizinusöl die toxische

Wirkung des Extrakts erhöht wird. Dass jedoch diese Mischung nicht immer die schädliche Wirkung hervorruft, dass also auch hier, wie bei der getrennten Darreichung von Filixextrakt und Rizinusöl noch ein besonderes Agens, vielleicht individuelle Disposition, hinzukommen muss, wird durch den Umstand bewiesen, dass von demselben Apotheker noch mehrere andere Bandwurmleidende sich dasselbe Medikament haben schicken lassen und es ohne schädliche Folgen genommen haben. Dass letztere bei der Schwere der Erscheinungen hätten verheimlicht werden können, ist wohl sehr unwahrscheinlich.

Bei der Annahme nun, dass das Rizinusöl allgemein und besonders das in Mischung mit Filixextrakt gegebene bei Filixkuren die Giftwirkung des letzteren erhöhen soll, ist noch folgendes zu bedenken: Der Wurzelstock von Aspidium filix mas enthält selbst eine ziemliche Menge fetten Oels, das natürlich bei der Bereitung des Extrakts durch Ausziehen der Wurzel mit Aether vollständig in letzteres übergeht. Es ist daher in dem frisch bereiteten Filixextrakt schon ziemlich viel fettes Oel enthalten, welchem wir, wollen wir konsequent sein, denselben schädlichen Einfluss bei der inneren Darreichung des Extrakts zuschreiben müssen, wie dem künstlich zugefügten Rizinusöl. Es wäre deshalb gut, aus dem Filixextrakt ein Präparat herzustellen, das frei von fettem Oele ist. Die Vorarbeiten hierfür hat *R. Boehm* in einer Arbeit, die im 38. Band des Archivs für exp. Path. und Pharm. enthalten ist, auf pag. 35 und 36 geliefert. Durch Zusammenreiben mit Magnesia usta werden die gesamten Körper der Filixsäuregruppe in wasserlösliche Magne-

siumverbindungen umgewandelt, die man nach Ueberführen in die wässrige Lösung durch Versetzen mit Mineralsäuren vom Magnesium wieder abtrennen kann. *Boehm* nennt das auf diese Weise hergestellte Präparat Rohfilicin und schätzt es auf 10—15 % des gesamten Aetherextraktes, während die anderen 85—90 % aus fettem Oel und Chlorophyll bestehen sollen.

Da die Giftwirkung der von *Boehm* aus dem Rohfilicin hergestellten Einzelbestandteile schon untersucht ist, so habe ich die Fortsetzung meiner Untersuchungen nach folgender Richtung hin ausgedehnt.

Es war uns nämlich bei der chemischen Behandlung des Filixextrakts aufgefallen, dass dasselbe ausserordentlich viel freie Säure enthält.

Es wurde deshalb eine abgewogene Menge des Filixextraktes in Aether gelöst und diese ätherische Lösung mit alkoholiger Kalilauge unter Benutzung von Papier, das mit Phenolphthalein getränkt war, als Indikator (Tüpfelprobe) austitriert. Es gelang damit eine sehr genaue Aciditätsbestimmung.

a) Ein altes Präparat von E. Merck-Darmstadt ergab: 10 gr Extrakt filicis gebrauchen 12.1 cm^3 Normalkalilauge,

b) ein frisch bezogenes Präparat von Merck: 10 gr gebrauchen 13.44 cm^3 Normalkalilauge,

c) ein frisches Präparat von Gehe & Co. in Dresden: 10 gr gebrauchen 14.9 Normalkalilauge.

Bezieht man die Acidität auf Filixsäure, diese als einbasische Säure genommen ($C_{35}H_{42}O_{13}$), so hiesse das, dass im Präparat a) 81.1 / in b) 90 / in c) 99.2 } Filixsäure auf 100 gr Extrakt enthalten sind.

Da nun jedenfalls auch andere freie Säuren vorkommen, so hat diese Berechnung nur die Bedeutung eines orientierenden Ueberschlages, dessen Ergebnis immerhin nicht ohne Bedeutung ist.

Da nun die gewöhnlichen Anfangserscheinungen der Filixvergiftung, die Störungen von Seiten des Magens und des Darms — Uebelkeit, Erbrechen und Durchfälle — sehr gut durch die Wirkung freier Säure erklärt werden könnten, haben wir an Kaninchen diesbezügliche Versuche in folgender Weise angestellt: Wir bereiteten 2 Emulsionen von je 5 gr Filixextrakt, 5 gr Gummipulver und den entsprechenden Mengen Wasser, und neutralisierten die eine durch Zusatz von 1 gr Magnesia usta. Von zwei gleich schweren Kaninchen führten wir dann dem ersten die saure, dem zweiten die neutrale Emulsion vermittelst Schlundsonde in den Magen ein und beobachteten zuerst die Erscheinungen während des Lebens, sezierten die Tiere nach ihrem Tode und untersuchten die Magen- und Darmschleimheit auf etwaige Differenzen ihres anatomischen Zustandes.

Versuchs-Verlauf.

Beide Tiere waren gleich nach der Einführung des Extrakts in den Magen etwas dyspnoisch, beruhigten sich jedoch bald wieder. Aber schon nach kurzer Zeit bemerkte man, dass sie die Hinterbeine wie gelähmt von sich streckten, dieselben zwar auf Reize hin wieder an den Körper heranzogen, aber bald wieder in die Extensionsstellung zurückgleiten liessen. Zu gleicher Zeit stellte sich reichlicher und dünnflüssiger Stuhlgang ein, bei dem mit dem säure-

haltigen Extrakt gefütterten Tier vielleicht etwas reichlicher. Bald darauf dehnte sich die Lähmung weiter aus, die Tiere fielen nach der Seite um und die Atmung wurde oberflächlich und sehr frequent. Schon 1½ Stunden nach Einführung des Extraktes stellten sich bei dem Tier, das die neutralisierte Emulsion erhalten hatte, Erstickungskrämpfe ein, und 5 Minuten darauf erfolgte der Tod. Das andere Kaninchen lag um diese Zeit in starker Dyspnoe auf der Seite, versuchte öfters sich auf die Beine zu stellen, aber vergebens. Ca. ¾ Stunden später beobachteten wir dann auch hier ausgesprochene Erstickungskrämpfe, denen nach einer Viertelstunde der exitus letalis folgte.

Sektions-Protokoll zu dem zuerst gestorbenen Tier.

Nach Eröffnung der Bauch- und Brusthöhle wurden zunächst die Lungen und die Trachea untersucht, um zu konstatieren, ob nicht etwa der Tod durch Erstickung infolge Eindringens von Filixextrakt in diese Organe eingetreten wäre. Jedoch zeigte sich die Trachea vollkommen leer und liess auch das Aussehen der Lungen keineswegs den Gedanken aufkommen, dass irgend ein Fremdkörper aspiriert worden wäre. Es wurde sodann der Magen an der Cardia und am Pylorus abgebunden und aus seinen Kohäsionen gelöst. Der Dünndarm, der Länge nach aufgeschnitten, zeigte sich in seiner ganzen Ausdehnung mit grünen, sicher Filixextrakt enthaltenden Massen angefüllt. Da wir jedoch unterlassen hatten, den Darm an einzelnen Punkten zu unterbinden, so ist es fraglich, ob nicht der Inhalt der unteren Darmschlingen mechanisch aus den oberen Abschnitten während der Sektion herüber-

gedrängt worden ist. Sicher nachgewiesen ist, dass das Filixextrakt während des Lebens bis zu einem Meter in dem Darm abwärts vorgedrungen war. Es wurde dann der vorher isolierte Magen längs der grossen Kurvatur aufgeschnitten, seines Inhalts entleert und ausgespült. Die Schleimhaut zeigte sich im Ganzen ziemlich stark injiziert, von Extravasaten aber, die auf eine Blutung in die Schleimhaut schliessen liessen, war nichts zu sehen. Auffallend war, dass das aus den Venen fliessende Blut sehr dunkel aussah und beim Stehen an der Luft nur langsam gerann (Erstickung).

Sektions-Protokoll zu dem zuletzt verendeten Kaninchen.

Die in gleicher Weise vorgenommene Sektion ergab fast dasselbe Resultat: Auch hier war die Luftröhre frei von jeglichem Inhalt. Als abweichend von dem ersten Sektionsbefund ist nur zu bemerken, dass bei diesem Tier der Dünndarm nicht die geringste Spur von Filixextrakt enthielt, sondern noch alles im Magen zurückgeblieben war. Die Schleimhaut des letzteren war vielleicht etwas mehr diffus injiziert als die beim ersten Tier, jedoch waren auch hier keine stärkeren Entzündungserscheinungen nachzuweisen.

Nach diesen beiden Versuchen müssen wir sagen, dass wir der freien Säure keine wesentliche Schuld an den Filixvergiftungen geben dürfen; denn sowohl die während des Lebens beobachteten Erscheinungen als auch die Sektionsbefunde sind bei beiden Tieren mit geringen Abweichungen dieselben.

Wir lernen aber aus diesen Versuchen, dass der wirksame Bestandteil des Filixextrakts schon im Magen genügende Resorptionsbedingungen findet und zum

Hervorrufen von selbst tötlichen Filixvergiftungeu das Uebertreten des Filixextraktes aus dem Magen in den Darm nicht unbedingt erforderlich ist; auch sehen wir daraus, dass der wirksame Bestandteil des Filixextrakts trotz Mischung des letzteren mit Gummipulver, das doch die Resorption anderer Stoffe bedeutend verzögert, enorm schnell aufgesaugt wird.

Um das Ergebnis dieser beiden Versuche nochmals zu kontrollieren, wiederholten wir am nächsten Tage das Experiment. In Ermangelung zweier gleichschwerer Kaninchen nahmen wir eins von 620 und eins von 1740 gr, stellten dann zwei Emulsionen von derselben Gabe und Zusammensetzung wie die gestrigen her und führten die säurehaltigen dem grossen und die neutralisierte dem kleinen Kaninchen in den Magen ein. Das letztere Tier bot während des Lebeus dieselben Erscheinungen wie die gestrigen dar: Nach anfänglichen wenigen Lähmungserscheinungen stellten sich nach kurzer Zeit Erstickungskrämpfe ein und ca. $1^1/_2$ Stunden nach Einverleibung des Extrakts erfolgte der Tod. Bei der sofort gemachten Sektion dieses Kaninchens erhielten wir denselben Befund, wie er in dem zweiten Protokoll des ersten Versuches beschrieben ist. Das andere Tier zeigte bis dahin nur ganz geringe Lähmungserscheinungen, denen sich auch 7 Stunden später noch nicht die geringsten anderen Vergiftungssymptome angeschlossen hatten. Wir nahmen deshalb an, dass die im Verhältnis zur Grösse des Tieres geringe Gabe nicht imstande sei, eine tötliche Vergiftung herbeizuführen. Da wir bei den geringen Erscheinungen während des Lebens auch keine sehr erheblichen anatomischen Veränderungen der inneren

Organe erwarten konnten, so verzichteten wir darauf, das Tier zum Zwecke der Sektion zu töten. Am Morgen des drittnächsten Tages fanden wir jedoch das Kaninchen verendet im Stall liegen. Aeusserlich fanden sich ein Prolapsus ani und Vortreibung der Genitalien. Bei der Sektion, die wegen der schon ziemlich weit vorgeschrittenen Verwesung sehr schwierig war, konnten wir nur eine ausserordentlich starke Auftreibung der Gedärme konstatieren. Wir führten die ganzen Erscheinungen auf eine, noch nachträglich durch das Filixextrakt hervorgerufene Lähmung der glatten Muskulatur zurück.

Wollen wir nun, aus allen diesen Ausführungen eine Lehre für die praktische Verwendung des Extr. fil. mar. als Anthelminthium ziehen, so wäre wohl das Ideal erreicht, wenn wir aus dem Filixextrakt ein Präparat herstellen könnten, das frei von fetten Oelen wäre. Da die Untersuchungen über diesen Punkt aber noch nicht völlig abgeschlossen sind, so wäre in erster Linie zu warnen vor den im Handel vorrätigen Mischungen von Filixextrakt und Rizinusöl; weiterhin ist es ratsam, den Gebrauch des Rizinusöls als vor- oder nachzugebendes Abführmittel bei Filixkuren einzuschränken und statt dessen ein salinisches Laxans, wie Bitter- oder Glaubersalz, zu verordnen.

Lebenslauf.

Ich, Max Marx, preussischer Staatsangehöriger, bin am 10. Dezember 1879 zu Biebrich a/Rh. als Sohn des Privatmanns Michael Marx zu Biebrich a/Rh. geboren. Ich besuchte das Real-Progymnasium zu Biebrich bis zur Quarta, dann das Kgl. Gymnasium zu Wiesbaden bis Oberprima und erwarb mir dort am 11. März 1898 das Zeugnis der Reife. Ich studierte dann ein Semester in Freiburg i/B., war dann 3 Semester in Würzburg, genügte darauf im 5. Semester der I. Hälfte meiner Dienstzeit in Giessen, verbrachte dann noch 4 Semester an der Universität in Göttingen. Im folgenden Semester unterzog ich mich dort der ärztlichen Staatsprüfung und wurde am 1. April 1903 als Arzt approbiert.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Professor Dr. Kunkel verfertigt.

Zum Schluss fühle ich mich verpflichtet, Herrn Professor Dr. *Kunkel* für die freundliche Ueberlassung des Themas und die überaus gütige Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Auch dem Assistenten, Herrn Dr. *Paul,* sage ich an dieser Stelle für seine Bemühungen um meine Arbeit meinen besten Dank.